Lane Medical Library

Ueber den Eintritt

der

Salicylsäure in das Ei.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt der

Hohen Medicinischen Fakultät der Universität Marburg

von

Otto Diehl

approb. Arzt

aus

Dautphe.

Marburg.

Buchdruckerei Fr. Sömmering.

1892.

Ueber den Eintritt

der

Salicylsäure in das Ei.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt der

Hohen Medicinischen Fakultät der Universität Marburg

von

Otto Diehl

approb. Arzt

aus

Dautphe.

Marburg.

Buchdruckerei Fr. Sömmering.

1892.

Die Versuche, der Mutter Stoffe einzuverleiben, welche dann im Ei wieder gefunden werden, erlauben die verschiedensten Rückschlüsse auf den Stoffwechsel zwischen Mutter und Frucht.

Dass dem mütterlichen Organismus einverleibte gasförmige und flüssige Stoffe ziemlich rasch auf den Foetus übergehen, ist durch zahlreiche Versuche erwiesen. Anders ist es mit den weiteren Schicksalen dieser Stoffe und damit eng verbunden mit der Frage nach der Herkunft des Fruchtwassers. Seit langer Zeit stehen sich über letzteren Punkt verschiedene Ansichten gegenüber; indem die einen Autoren das Fruchtwasser für ein Transsudat aus den mütterlichen Gefässen, die andern als ein ausschliessliches Produkt des Foetus ansprechen, während Dritte der Meinung sind, dass die Amniosflüssigkeit gemeinsam von Mutter und Kind geliefert werde. Einige der Autoren, wie *Lobstein*, *Jungbluth*, *Waldeyer* und *Winkler* stützten ihre Ansicht auf anatomische Befunde, Andere auf physiologische Experimente.

Nachdem *Spaeth* und *Schauenstein* in dem Fruchtwasser syphilitischer Frauen, die längere Zeit Jodkalium eingenommen hatten, Jodreaction gefunden hatten, war *Gusserow* der erste, der eine Reihe von Versuchen über das Erscheinen von der Mutter ein-

verleibter Stoffe im Fruchtwasser und dem kindlichen Urine anstellte. Er gab (Archiv für Gynaekologie B. 3, S. 262) Schwangeren längere oder kürzere Zeit ante partum Jodkalium und prüfte dann das Fruchtwasser und den foetalen Harn auf ihren Jodgehalt. Unter zehn Fällen zeigte der kindliche Urin viermal mehr oder weniger starke Jodreaktion, während sich nur zweimal Reaktion im Fruchtwasser fand; niemals aber war eine solche vorhanden, wenn der Urin frei von Jod war.

An diese Versuche *Gusserow's* schlossen sich eine ganze Reihe der verschiedensten Versuche am Tier und am menschlichen Weibe an. Da es sich nun herausgestellt hat, dass die am Tier gewonnenen Resultate nur mit Vorsicht auf den Menschen angewandt werden dürfen, so habe ich auf Rat des Herrn Professor *Ahlfeld* nur am menschlichen Weibe experimentiert, und die Tierversuche unberücksichtigt gelassen. Bei dieser Einschränkung der Versuche bedingt es sich von selbst, nur solche Stoffe zu verwenden, die ohne schädlichen Einfluss für Mutter und Kind dem Organismus in mehr oder weniger reichlicher Menge einverleibt werden konnten. Aus diesem Grunde und wegen der leichten Nachweisbarkeit in den Untersuchungsflüssigkeiten habe ich nur die Salicylsäure angewandt und in Folge dessen die Experimente mit anderen Stoffen als ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit liegend wenig oder gar nicht berücksichtigt.

Benicke (Zeitschrift für Geburtsh. und Frauenkrankh. S. 477) gab Kreissenden längere oder kürzere Zeit vor der Geburt salicylsaures Natron in Dosen von $1^1/_2$ Gramm.

Als Reaktionsflüssigkeit benutzte er eine hellgelbe Lösung von Liquor Ferri sesquichlorati, von der er einige Tropfen zu der Untersuchungsflüssigkeit zusetzte. In siebzehn Fällen, wo zwei Stunden ante partum Salicyl gegeben war, erhielt er direkt nach der Geburt eine deutliche Salicylreaktion in dem kindlichen Urin. In fünf Fällen, wo er das Salicyl 40 Minuten bis $1^1/_4$ Stunden vor der Geburt reichte, gelang ihm der deutliche Nachweis direkt nach der Geburt nicht, wohl aber einige Stunden später, ehe das Kind angelegt war; ein sicherer Beweis, dass Salicyl in den Foetus übergegangen war.

Viermal in den genannten Fällen gelang es *Benicke*, reines Fruchtwasser aufzufangen; dasselbe war stets frei von Salicyl. Auch als er längere Zeit „fünf bis fünfzehn Tage“ vor der Geburt Salicyl reichte, war das Fruchtwasser immer frei, obgleich der kindliche Urin stets salicylhaltig war. Aus diesen Resultaten zog *Benicke* den Schluss, dass keinerlei Uebergang vom Foetus in das Fruchtwasser stattfinde, mithin auch letzteres nicht als vom Foetus stammend anzusehen sei.

Auf Veranlassung *Gusserow's* wiederholte *Runge* (Centralblatt f. Gynäkolog. 1877 S. 75) die Versuche von *Benicke*. Unter neunzehn Fällen, bei denen er die Untersuchungsmethode von Letzterem anwandte, erhielt er siebzehn Mal keine Reaktion im Fruchtwasser. Zweimal erhielt er zwar Reaktion im Fruchtwasser, doch war in beiden Fällen eine Verunreinigung mit mütterlichem Urin nicht ausgeschlossen. Was den kindlichen Urin anbetrifft, kam er zu denselben Resultaten, wie *Benicke*.

Bei einer neuen Versuchsreihe fand er jedoch

die Fehlerquelle der bisherigen negativen Resultate, nämlich, dass das einfache Zusetzen von Liquor Ferri-Lösung nicht zum Nachweise von geringen Salicylmengen genüge. Durch eine feinere Reaktion, indem er das angesäuerte Fruchtwasser mit Aether ausschüttelte, diesen verdunsten liess und zu dem aufgelösten Rückstand erst Liquor Ferri-Lösung zusetzte, gelang es ihm, unter acht Fällen fünf Mal Salicyl im Fruchtwasser nachzuweisen. Zehn bis sechsundvierzig Stunden vor dem Blasensprung war das Salicyl gegeben worden.

Auch *Zweifel* konnte den Uebergang von Salicyl in das Fruchtwasser bestätigen.

Fehling (Ueber die physiologische Bedeutung des Fruchtwassers, Archiv f. Gynaekologie B. XIV. H. 2) hatte bei seinen Untersuchungen über den Uebergang von Ferrycyankali und salicylsaurem Natron zuerst vollständig negative Resultate. Später (conf. Bd. IX, Heft 2; Bd. XII, Heft 2; Bd. XVI, Heft 2) bei einer zweckmässigeren Methode — er dampfte das mit verdünnter Salzsäure versetzte Fruchtwasser bis zur Trockne ein, zerrieb den Rückstand und setzte dazu auf einer weissen Porzellanschale einige Tropfen Eisenchloridlösung zu — erhielt auch er positive Resultate. Extrahiert man nach dem Abdampfen mit Aether, so sollen sich, wie *Fehling* angiebt, salicylsaures Natron noch in einer Verdünnung von 1:60,000, in wässrigen Lösungen sogar 1:400,000 nachweisen lassen.

Neue Anregung gab *Gusserow* durch seine Experimente mit Benzoësäure, die er im Fruchtwasser als Hippursäure wiederfand. Er stützte sich dabei auf die Untersuchungen von *Bunge* und *Schmiede-*

berg, die beim Hunde nachgewiesen hatten, dass die Umwandlung von Benzoësäure in Hippursäure nur in der Niere vor sich gehe und dass sich Hippursäure niemals in nennenswerter Menge im übrigen Organismus finde. Aus seinen Versuchen schloss er, dass die Hippursäure, die er im Fruchtwasser fand, nur auf dem Wege der foetalen Niere in die Amniosflüssigkeit gelangen konnte; denn bestände eine direkte Verbindung zwischen dem mütterlichen Blute und dem Fruchtwasser durch die Eihäute hindurch, so müsste dieses neben Hippursäure auch Benzoësäure enthalten. „Weiter", sagt er, „folgt daraus, dass die Frucht wenigstens schon vor Abfluss des Fruchtwassers in die Eiblase hinein uriniert. Gegen diese Schlussfolgerung wandte sich *Ahlfeld*, dem sich *Kruckenberg*, *v. Ott* und *Preyer* zum Teil anschlossen, mit dem Einwande, dass erstens die Resultate bei dem Hunde nicht einfach auf den Menschen übertragen werden dürfen, zweitens hätten *Bunge* und *Schmiedeberg* nachgewiesen, dass die Umwandlung der Benzoësäure in Hippursäure in den Blutgefässen der Niere vor sich gehe, nicht in den Harnkanälchen. Folglich sei das aus der Niere austretende Blut hippursäurehaltig und somit könnte die im Foetusharn und im Fruchtwasser gefundene Hippursäure direkt von der Mutter als Hippursäure zugeführt sein.

Auf Grund der *Ahlfeld*'schen Einwände wiederholte nun *Dührssen* die *Gusserow*'schen Versuche, hauptsächlich um zu untersuchen, ob schon vor dem Uebergang der Benzoësäure auf das Ei eine Umwandlung derselben in Hippursäure stattfindet und ob die Placenta an dieser Umwandlung Teil nimmt.

Er stellte fest (Archiv für Gynaekolog., Bd. XXXII, Heft 3, S. 20), dass die Benzoësäure schon nach $^3/_4$ Stunden in der Placenta erscheint und nach $5^1/_2$ Stunden auch noch dort zu finden ist. Im kindlichen Urine ist dagegen keine Benzoësäure, sondern nur Hippursäure zu finden. Im Fruchtwasser tritt dieselbe später und nicht so constant auf als im kindlichen Urin. „Es ergiebt sich also (conf. Seite 21) aus *Gusserow's* und meinen Untersuchungen", um *Dührssen's* eigne Worte zu gebrauchen, „dass die Benzoësäure am Ende der Schwangerschaft bezw. während der Geburt verabreicht, als solche in der Placenta auf den Foetus übergeht, dass sie in den foetalen Nieren in Hippursäure umgewandelt wird, und dass sie mit dem kindlichen Urin in die Blase und manchmal auch in das Fruchtwasser gelangt."

Wie berechtigt die *Ahlfeld*'schen Einwände waren, zeigte die Arbeit von *Jaarsfeld* und *Stokvis* (Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie Bd. 10). Dieselben wiesen die Unzulänglichkeit der *Dührssen*-schen Untersuchungsmethode nach. Seite 285 heisst es „an dieser Stelle scheint es nicht unpassend, darauf aufmerksam zu machen, dass die Darstellung der Niere, als des ausschliesslichen Ortes der Hippursäurebildung im Organismus durch die Versuchsmethoden von *Bunge* und *Schmiedeberg* nicht vollkommen gerechtfertigt wird". Weiter „dass aus der Arbeit von *Schmiedeberg* und *Bunge* das Resultat entnommen wird, die Niere sei als alleinige Bildungsstätte der Hippursäure im Organismus anzusehen, beweist, dass auch andere Forscher ihre Arbeit unter diesem Lichte besehen. Es geht dies unter anderem hervor aus den Untersuchungen von *Gusserow*, welcher aus dem Vor-

handensein von Hippursäure im Fruchtwasser und im Harn des Foetus den etwas voreiligen Schluss zieht, das Fruchtwasser sei kein Transsudat und die Niere des Foetus funktioniere ebenso, wie die Niere des Geborenen. Die Bildung der Hippursäure kann an mehr wie einer Stelle im Tierkörper zu Stande kommen und zwar in der Niere, in der Leber und im Darmkanal". Dies entscheidet also gegen die Schlussfolgerungen *Gusserow's* und *Dührssen's*, wenn auch die Thatsache feststeht, dass besonders ausgiebig in der Niere die Bildung von Hippursäure stattfindet.

Der *Ahlfeld*'schen Ansicht schliesst sich auch *Torngreen* an (Recherches sur l'echange de substances entre le liquide amniotique et le sang maternel. Helsingfors 1889); Seite 60 sagt er: „Die Resultate dieser Versuche stimmen in so weit mit den *Gusserow*'schen und *Dührssen*'schen überein, dass die von der Mutter genommene Benzoësäure sich im Fruchtwasser als Hippursäure vorfindet. Hingegen bestätigen diese Versuche nicht die Behauptung *Gusserow's*, dass diese Veränderung sich im foetalen Organismus vollziehe; vielmehr bringt sie die Gewissheit, dass die Bildung von Hippursäure schon in den mütterlichen Gefässen stattgefunden hat". Ferner als Schlussresultat aus seinen Versuchen: „Der Austausch von Stoffen zwischen Amnionflüssigkeit und mütterlichem Blute vollzieht sich in der Hauptsache durch Vermittelung der Gefässe der Foetus-Anhänge".

Trotzdem sieht *Fehling* durch die *Gusserow-Dührssen*'schen Versuche die Urinsecretion des Foetus als erwiesen an, doch sieht er in dem Vorkommen der Hippursäure keinen Beweis dafür, dass nun der Foetus

regelmässig uriniere und dass dieser Urin ein Hauptbestandteil des Fruchtwassers sei und weiter, dass die foetale Niere ebenso funktioniere, wie beim Erwachsenen. Nach *Porak* und *Fehling* funktioniert die foetale Niere langsamer, wie nach der Geburt, weil das kurz vor der Geburt genommene Salicyl im ersten Urin stets in viel geringerer Menge vorhanden war, als in dem einige Stunden später gewonnenen. In derselben Arbeit stellt *Fehling* noch die Hypothese auf, dass ein grosser Teil des Fruchtwassers ein Transsudat aus der Nabelschnur sei. Er füllte sofort, nachdem das Kind abgenabelt war, eine Nabelschnurschlinge mit einer Salicyllösung und hing dieselbe in einem Topfe auf, der mit auf Körpertemperatur erwärmtem Fruchtwasser angefüllt war. Schon nach kurzer Zeit konnte er das Salicyl in dem Fruchtwasser nachweisen.

Bei meinen Experimenten benutzte ich nur Schwangere, die dicht vor der Niederkunft standen oder Kreissende. Schädliche Einwirkung des Salicyls, besonders auf den Magen, zeigten sich nur ganz vereinzelt; natürlich wurde dann sofort ausgesetzt. Als Untersuchungsflüssigkeit benutzte ich das Fruchtwasser und den kindlichen Urin. Um das Fruchtwasser rein d. h. ohne Beimengung von mütterlichem Urin oder Blut zu erhalten, entleerte ich, sobald die Fruchtblase sprungreif war, die Harnblase der Mutter mittels Katheter, spülte die Scheide ordentlich aus, reinigte die äusseren Geschlechtsteile und sprengte dann die Fruchtblase, während die Hebamme die Harnröhrenöffnung mit einem trockenen Wattebausch zuhielt. Ein Verunreinigung des Fruchtwassers mit mütterlichem Urine ist demnach vollständig aus-

geschlossen. Selbstverständlich wurde niemals Fruchtwasser zur Untersuchung benutzt, das mit mütterlichem Blute vermischt war.

Bei dem Nachweise des Salicyls in dem Fruchtwasser (in dem kindlichen Urin erhielt ich meistens schon deutliche Reaktion bei dem einfachen Zusatze von einigen Tropfen Liquor ferri-Lösung) benutzte ich die Methode von *Fehling* und *Bunge*.

Das mit 25% Salzsäure stark angesäuerte Fruchtwasser wurde auf dem Wasserbade langsam auf $^1/_3$ Volumen eingedampft. Dann filtrierte ich das coagulierte Eiweiss ab, schüttelte das Filtrat in einem Scheidetrichter mit dem doppelten Volumen Aether aus und dampfte dann wieder bis zur Trockne ein. Zu dem mit etwas heissem Wasser wieder aufgelösten Rückstand liess ich in einem Reagenzgläschen einige Tropfen einer starken Liquor ferri-Lösung zulaufen. Bei dem Auffallen des ersten Tropfens entstand unter neun Fällen, die ich auf diese Weise untersuchte, sieben mal in der obersten Schicht der Flüssigkeit ein ins violette schimmernder Ring, der aber bald wieder unter einer gelbbraunen Färbung verschwand.

Weiterhin filtrierte ich den aufgelösten Rückstand nochmals durch in eine weisse Schale und liess dann vom Rande her einen Tropfen einer stark verdünnten (etwa 1%) Eisenlösung zulaufen. Bei Vorhandensein von Salicyl hebt sich dann die violette Färbung scharf von der weissen Unterlage ab. Bei sehr geringen Mengen tritt die violette Färbung erst nach längerem Stehen auf.

Die Reihe der Versuche ist folgende:

I. *Ap.* I. p. erhält $1^1/_2$ Tage lang vor der Geburt Salicyl; im Ganzen 1,5 Gramm. Letzte Dosis 13

Stunden vor dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt keine Reaktion. Der kindliche Urin zeigt bei Zusatz von Liquor ferri-Lösung eine leicht violette Färbung.

II. *R.* III p. erhält 4 Tage vor der Geburt Salicyl; im Ganzen 3,5 Gramm. Letzte Dosis $16^1/_2$ Stunden vor dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt deutlichen violetten Ring, der aber beim zweiten Tropfen unter der allgemeinen Braunfärbung wieder verschwindet. Die Blase des Kindes war direkt nach der Geburt leer. Leider konnte der zweite Urin nicht benutzt werden, da die Wärterin das Kind inzwischen angelegt hatte.

III. *St.* II. p. erhält ebenfalls 4 Tage lang a. p. Salicyl; letzte Dosis 6 Stunden vor dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt keine Reaktion. Ein Controllversuch von Herrn Professor *Schmidt*, Direktor des pharmaceutischen Instituts, dem ich an dieser Stelle meinen besten Dank für seine freundlichen Bemühungen ausspreche, hatte ebenfalls ein negatives Resultat. Das Kind urinierte spontan, doch konnte der Urin nicht aufgefangen werden. Der nach 4 Stunden gewonnene Urin färbt sich tief violett.

IV. *Sch.* I. p. erhält 4 Stunden vor der Geburt 1 Gramm Salicyl. Der Blasensprung erfolgte spontan; das Fruchtwasser konnte nicht aufgefangen werden. Der kindliche Urin zeigt deutliche Reaktion.

V. *J.* II. p. erhält 4 Tage lang vor der Geburt 4 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 2 Stunden vor dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt keine, der kindliche Urin deutliche Reaktion.

VI. *G.* I. p. erhält 10 Stunden vor dem Blasensprung 1 Gramm Salicyl. Das Fruchtwasser zeigt

keine Reaktion. Die Blase des Kindes war gleich nach Geburt leer. Nach 6 Stunden deutliche Reaktion. (Das Kind war inzwischen nicht angelegt worden.)

VII. *Pl.* I. p. erhält während 3 Tagen 2,5 Gramm Salicyl. Das Fruchtwasser zeigt keine, der kindliche Urin deutliche Reaktion.

VIII. *App.* I. p. erhält 6 Gramm Salicyl vor der Geburt; letzte Dosis 4 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser zeigt keine, kindlicher Urin deutliche Reaktion.

IX. *V.* III. p. erhält 11 Tage vor der Geburt 10,5 Gramm Salicyl; letzte Dosis 8 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser zeigt keine Reaktion. Die kindliche Harnblase war leer, der zweite Urin konnte nicht benutzt werden, da das Kind angelegt worden war.

Bei den folgenden Versuchen wurde verdünnte Liquor ferri-Lösung auf einer weissen Schale zugesetzt. Der kindliche Urin wurde nur, falls der direkte Zusatz von der Lösung keine Reaktion ergab, genauer untersucht.

X. *Delb.* II. p. erhält 8,5 Gramm Salicyl während der letzten 9 Tage vor der Geburt. Der Blasensprung erfolgte spontan. Der kindliche Urin zeigt starke Reaktion.

XI. *Tr.* II. p. mittelstarker Grad von Hydramnion. Die Schwangere erhält 5 Tage lang vor der Geburt 4,5 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 8 Stunden vor dem Blasensprung. Keine Reaktion, weder im Fruchtwasser noch im kindlichen Urin.

XII. *F.* I. p. erhält 15 Tage lang vor der Geburt 12,5 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 9 Stunden vor

dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt keine Reaktion; der kindliche Urin sehr deutliche. (Controllversuch von Herrn Professor *Schmidt.*)

N. B. Wie mir später mitgeteilt wurde, hatte die Schwangere öfters nach dem Einnehmen des Salicyls gebrochen.

XIII. *Kl.* IV. p. erhält 14 Tage lang vor der Geburt Salicyl, im Ganzen 13 Gramm: letzte Dosis $3^1/_2$ Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser zeigt hellviolette Färbung. (Controllversuch von Herrn Professor *Schmidt.*) Die Blase des Kindes war direkt nach der Geburt leer. Nach acht Stunden deutliche Reaktion im Urin. Das Kind war inzwischen nicht angelegt worden.

XIV. *R.* I. p. erhält 19 Tage vor der Geburt 17 Gramm Salicyl; letzte Dosis acht Stunden vor dem Blasensprung. Keine Reaktion im Fruchtwasser. Die kindliche Blase ist direkt nach der Geburt leer. Nach 5 Stunden deutliche Reaktion.

XV. *B.* I. p. erhält 4 Tage vor der Geburt 3,5 gr Salicyl. Letzte Dosis 8 Stunden vor dem Blasensprung. Reaktion im Fruchtwasser; im kindlichen Urin nach fünf Stunden. Gleich nach der Geburt war die Blase leer.

XVI. *Sch.* I. p. erhält 4 Tage lang Salicyl, im Ganzen 4 Gramm; letzte Dosis vier Stunden vor dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt deutliche Reaktion; ebenso der kindliche Urin. Die Menge des Letzteren betrug 25 cbcm.

XVII. *H.* I. p. erhält während 14 Tagen 12,5 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 10 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser und Harn geben deutliche Reaktion.

XVIII. *K.* I. p. erhält 6 Tage lang vor der Geburt 6 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 10 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser und kindlicher Urin zeigen starke Reaktion.

XIX. *W.* I. p. erhält 33 Tage lang 29,5 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 4 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser und Harn gaben Reaktion.

XX. u. XXI. *Els.* II. p. gemini; zwei Fruchtsäcke. Die Schwangere erhält 7 Tage lang Salicyl; im Ganzen 7 Gramm. Letzte Dosis 4 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser und kindlicher Urin zeigen bei beiden Kindern Reaktion, und zwar ist dieselbe in den Flüssigkeiten des ersten Kindes bedeutend stärker, als in denjenigen des zweiten. Die Entwickelung der beiden Kinder ist fast nicht verschieden.

I. Kind (Knabe) 2950 Gramm schwer, $50^1/_2$ cm lang.

II. Kind (Mädchen) 2950 Gramm schwer, $49^1/_2$ cm lang.

Die Menge des Fruchtwassers aus dem I. Fruchtsack beträgt etwa um die Hälfte mehr, als aus dem zweiten.

XXII. *Sp.* I. p. erhält während 12 Tagen 11,5 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 2 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser zeigt Reaktion; die kindliche Blase war bei der Geburt leer. Nach 5 Stunden zeigt der Urin Reaktion (das Kind war nicht angelegt worden).

XXIII. *El.* I. p. erhält 4 Tage vor der Geburt 3,5 Gramm Salicyl. Letzte Dosis $5^1/_2$ Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser konnte, da der Blasensprung spontan erfolgte, nur in wenig Tropfen

aufgefangen werden. Die Blase des Kindes war gleich nach der Geburt leer; nach $2^1/_2$ Stunden zeigt sich deutliche Reaktion.

Gusserow fand bei seinen Versuchen, dass Stoffe, mit deren Einverleibung er einige Tage vor der Geburt aufhörte, niemals weder im Fruchtwasser noch im kindlichen Urin gefunden wurden, während man sie, falls die Darreichung bis zur Geburt fortgesetzt wurde, regelmässig in beiden Flüssigkeiten fand.

Dührssen, Fehling und *Haidler* konnten dieselbe Thatsache konstatieren. Letzterer fand in 8 Fällen, wo er mit der Darreichung von Jodkalium länger als 5 Tage vor der Geburt aufhörte, weder im Fruchtwasser noch im Urin des Kindes Jod wieder.

Bei meinen Versuchen mit Salicylsäure konnte ich ebenfalls das Verschwinden der Salicylsäure aus Fruchtwasser und kindlichem Urin konstatieren, wenn ich mit der Darreichung längere Zeit vor der Geburt aufhörte.

I. *W.* I. p. erhielt 7 Tage lang 7 Gramm Salicyl. Letzte Dosis 20 Stunden vor dem Blasensprung. Das Fruchtwasser zeigt noch deutliche Reaktion. Die kindliche Blase war bei der Geburt leer. Nach 6 Stunden zeigt der Urin bei einfachem Zusatz der Reaktionsflüssigkeit keine Violettfärbung. Nach 16 Stunden auch bei genauerer Untersuchung keine mehr. Das Kind hatte inzwischen freilich auch schon einmal Urin gelassen.

II. *Schm.* I. p. erhält während 46 Tagen $39^1/_2$ Gramm Salicyl. Letzte Dosis 46 Stunden vor dem Blasensprung. Fruchtwasser zeigt keine Reaktion (Controllversuch von Herrn Professor *Schmidt*). Die

kindliche Blase war bei der Geburt leer. Nach 6 Stunden zeigt derselbe auch bei genauerer Untersuchung keine Reaktion. Ein späterer Urin konnte nicht mehr benutzt werden, da das Kind inzwischen angelegt worden war.

III. *Alb.* II. p. erhält 28 Tage lang 23 Gramm Salicyl; letzte Dosis 60 Stunden vor dem Blasensprung. Weder im Fruchtwasser noch im kindlichen Urin zeigt sich Reaktion. (Herr Professor *Schmidt* war so freundlich, auch hier einen Controllversuch zu machen, der ebenfalls ein negatives Resultat ergab.)

Weiterhin gab ich Kreissenden längere oder kürzere Zeit vor der Geburt Salicyl.

I. *Cl.* erhielt 10 Stunden vor dem Blasensprung 1 Gramm Salicyl. Das Fruchtwasser zeigt keine Reaktion (Controllversuch des Herrn Prof. *Schmidt*). Der kindliche Urin färbt sich violett.

II. *M.* I. p. erhielt $3^3/_4$ Stunden vor dem Blasensprung, $6^1{}_4$ Stunde vor Geburt des Kindes 1 Gramm Salicyl. Das Fruchtwasser zeigt keine Reaktion. Der kindliche Urin färbt sich violett.

III. *H.* I. p. erhält 1 Stunde und 40 Minuten vor der Geburt des Kindes 1 Gramm Salicyl. Das Fruchtwasser (der Blasensprung erfolgte nach 40 Minuten) zeigt keine Reaktion. Der kindliche Urin färbt sich violett.

IV. *M.* I. p. erhält eine Stunde vor Geburt des Kindes 1 Gramm Salicyl. Der Blasensprung war schon erfolgt. Keine Reaktion im kindlichen Urin.

V. *K.* I. p. erhält ebenfalls 1 Stunde vor der Geburt des Kindes 1 Gramm Salicylsäure. Die Fruchtblase steht bis zuletzt; das Kind wird mit

der Glückshaube geboren. Urin zeigt keine Spur von Reaktion.

Zum Schlusse meiner Versuchsreihe führe ich noch einen Fall an, in dem ich bei totem Kinde Salicyl geben konnte.

B. I. p. kommt mit Wehen in die Anstalt; an den grossen Labien und um den After frische breite Condylome. Die Schwangere giebt an, vor 4 Tagen noch deutliche Bewegungen gespürt zu haben. Den Tag darauf habe sie heftigen Schüttelfrost gehabt, ferner das Gefühl der Schwere im Leib etc. etc. Herztöne sind nicht zu hören. Sie erhält 1 Gramm Salicyl. Nach 6 Stunden erfolgt der Blasensprung; das Fruchtwasser ist dunkelbraunrot gefärbt. Nach $^1/_2$ Stunde erfolgt die Geburt eines macerierten Kindes der 32—34. Woche. Das Fruchtwasser zeigt äusserst starke Reaktion. Lässt man im Reagenzglase einige Tropfen Liquor ferri-Lösung zulaufen, so entsteht auch da schon eine bleibende Violettfärbung. Auch der Rückstand nach dem Ausschütteln mit Aether zeigt noch deutliche Reaktion auf der weissen Schale.

Der besseren Uebersicht halber stellte ich die einwandfreien Versuche noch einmal tabellarisch zusammen (pag. 19 u. 20).

Wie schon oben gesagt habe ich nur am menschlichen Weibe experimentiert und nur den Uebergang von Salicyl auf das Fruchtwasser und den kindlichen Urin nachzuweisen gesucht. Dasselbe findet sich also, wie meine Fälle zeigen, constant im Fruchtwasser wieder, wenn der Mutter längere Zeit der Stoff gereicht wird. Die unterste Grenze liegt zwischen 12 und 24 Stunden. Es gilt dies natürlich nur vom

No.	Zeit, während der Salicyl gegeben wurde.	Gesamt-Menge.	Letzte Dosis.	Reaktion im Fruchtwasser.	Reaktion im kindlichen Urin.	Bemerkungen.
X.	9 Tage a. part.	8,5 Gr.		nicht erhalten.	Reaktion.	
XI.	5 Tage a. part.	4,5 Gr.	8 Stunden vor d. Blasensprung.	keine Reaktion.	keine Reaktion.	mittelstarker Hydramnion.
XII.	15 Tage lang a. p.	12,5 Gr.	9 Stunden vor d. Blasensprung.	keine Reaktion.	Reaktion.	
XIII.	14 Tage a. part.	13 Gr.	$3^1/_2$ Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion nach 8 Stunden.	Bei der Geburt ward. Bl. leer.
XIV.	19 Tage a. part.	17 Gr.	6 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	
XV.	4 Tage a. part.	3,5 Gr.	8 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion nach 5 Stunden.	Gleich nach d. Geburt war die Blase leer.
XVI.	4 Tage a. part.	4 Gr.	4 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	
XVII.	14 Tage a. part.	12,5 Gr.	10 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	
XVIII	6 Tage a. part.	6 Gr.	10 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	
XIX.	33 Tage a. part.	29,5 Gr.	4 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	
XX.	7 Tage l. a. part.	7 Gr.	4 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	gemini. Zwei Fruchtsäcke.
XXI.				Reaktion.	Reaktion.	
XXII.	12 Tage a. part.	11,5 Gr.	2 Stunden vor d. Blasensprung.	Reaktion.	Reaktion.	
XXIII.	4 Tage a. part.	3,5 Gr.	$5^1/_2$ Stunden vor d. Blasensprung.	nicht erhalten.	Reaktion nach $2^1/_2$ Stunden.	Die Blase war bei der Geburt leer.

II. Binnen welcher Zeit verschwindet das Salicyl wieder aus Fruchtwasser und kindlichem Urin, wenn mit seiner Darreichung längere Zeit aufgehört wird?

No.	Zeit, während der Salicyl gegeben wird.	Gesamt-Menge.	Letzte Dosis.	Reaktion im Fruchtwasser.	Reaktion im kindlichen Urin.	Bemerkungen.
I.	7 Tage a. part.	7 Gr.	20 Stunden vor d. Blasensprung.	Deutliche Reaktion.	Nach 6 Stunden noch leichte Reaktion.	Nach 16 Stunden war die Reaktion vollständig aus dem Urin verschwunden.
II.	46 Tage a. part.	39½ Gr.	46 Stunden vor d. Blasensprung.	Keine Reaktion. (Controllvers.)	Blase leer.	Nach 6 Stunden keine Reaktion.
III.	28 Tage a. part.	23 Gr.	60 Stunden vor d. Blasensprung.	Keine Reaktion. (Controllvers.)	Keine Reaktion.	—

III. Binnen welcher Zeit erscheint das Salicyl im kindlichen Urin?

I.	10 Stunden a. part.	1 Gr.	—	Keine Reaktion. (Controllvers.)	Reaktion.	
II.	3¾ Stunden vor d. Blasensprung.	—	6¼ Stunde vor der Geburt.	Keine Reaktion.	Reaktion.	
III.	1 Stunde u. 40 Min. a. part.	—	—	Keine Reaktion.	Reaktion.	Der Blasensprung erfolgte nach 40 Min.
IV.	1 Stunde a. part.	1 Gr.	—	—	Keine Reaktion.	Der Blasensprung war schon erfolgt.
V.	1 Stunde a. part.	1 Gr.	—	Keine Reaktion.	Keine Reaktion.	Die Fruchtblase stand b. z. Geb. d. Kindes, das in der Glückshaube geboren wurde.

Reaktion bei totem Kinde.

I.	6½ Stunde a. part.	—	6 Stunden vor d. Blasensprung.	Sehr starke Reaktion.	—	Lues.

Ende der Schwangerschaft, da ich nur bei Graviden, die mindestens in der 36. Woche waren, experimentiert habe. Weit schneller und in bedeutend grösserer Concentration findet sich das Salicyl im kindlichen Urine wieder. Einen so schnellen Uebergang, wie *Bunge* und *Fehling*, — letzterer konnte schon nach 40 Minuten den Uebergang des Salicyls auf den kindlichen Organismus constatieren —, fand ich nicht. In 2 Fällen, wo eine Stunde ante part. Salicyl gegeben war, konnte ich dasselbe noch nicht nachweisen, weder im ersten noch im zweiten Urin; ein sicheres Zeichen, dass noch kein Salicyl in den kindlichen Organismus übergegangen war. Der frühere oder spätere Abfluss des Fruchtwassers scheint bedeutungslos zu sein, wenigstens wurde einmal erst Salicyl gegeben, als das Fruchtwasser schon abgeflossen war, das andere mal blieb das Kind, das mit der Glückshaube geboren wurde, bis zum Schluss in der Amniosflüssigkeit. Das Resultat aber war das gleiche.

Auf welchem Wege nun findet der Uebergang des Salicyls statt? Geht es direkt aus dem Blute der Mutter durch die Eihäute in die Amnioshöhle oder nimmt es seinen Weg durch den Foetus unter Vermittelung der Haut und der Nieren, oder geht es durch die Anhänge des Foetus „die Placenta und die Nabelschnur“? Zu trennen von diesen Fragen ist natürlich nicht die Frage nach der Herkunft des Fruchtwassers. Für die erste Zeit der Schwangerschaft, wo auch von *Gusserow* und *Dührssen* etc. noch keine Sekretion der foetalen Niere angenommen wird, hat man besonders auf die vasa propria *Jungbluth's* hingewiesen. Diese Gefässe, welche an der

Oberfläche der Placenta gelegen, dem Amnion als feines Capillarnetz anliegen und im Zusammenhange mit den Nabelschnurgefässen stehen, sollen in den ersten Monaten Quellen des Fruchtwassers sein; später in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft veröden dieselben; von den Eihäuten der reifen Frucht sind sie fast nie nachweisbar. *Ahlfeld* weist noch auf einen anderen Ursprung des Fruchtwassers in den ersten Monaten hin, auf die Reflexagefässe. Auch ist kein Grund vorhanden, die Möglichkeit zu läugnen, dass aus diesen Gefässen Flüssigkeit durch Chorion und Amnion transsudiert.

Wie verhält es sich nun mit der Beschaffenheit der Eihäute im weiteren Verlaufe der Schwangerschaft? Ist auch dann noch die Möglichkeit einer Transsudation vorhanden? Nach *Winkler* (Textur und Zellenleben in den Adnexen des menschlichen Eies. Jena 1870) nimmt der bindegewebige Teil des Amnion mit der Dauer der Schwangerschaft an Starrheit zu und bekommt alsdann reichlichere Lymphspalten. Die Zellen in Letzteren sind bei nahezu reifen Eiern fast regelmässig fettig zerfallen. Dieser fettige Zerfall tritt übrigens am Ende der Schwangerschaft auch in der Gallertschicht und im membranösen Teil des Chorion auf. Weiter sind nach *Leopold* (Archiv f. Gynaekologie Bd. XI. S. 445) die Veränderungen dadurch charakterisiert, dass die Vera bis zum 5. Monat an Dicke zunimmt, weiterhin wieder erheblich abnimmt, während die Reflexa von Anfang an allmählich schmäler wird und ihre Gefässe am Ende der Schwangerschaft gänzlich zu Grunde gehen. (S. auch *Ahlfeld*, Centralbl. für Gynaekolog. 78. S. 217.) Das physikalische Verhalten ist

bis jetzt kaum untersucht worden. *Kruckenberg* sieht in diesem Schwinden der Decidualgefässe und dem Verhalten der Chorionepithelschicht immerhin die Möglichkeit, dass beim Menschen die Eihäute im Laufe der Schwangerschaft durchlässiger werden. Zudem ist es auch bekannt, dass normale Epithelschichten den Durchtritt von Flüssigkeit behindern, dass derselbe aber sofort eintritt, sobald die Epithelzellen degenerieren. Es zeigt sich dies ja auch beim toten Kinde. Während bei lebendem Kinde nach 10 Stunden noch keine Reaktion im Fruchtwasser vorhanden war, zeigte sich bei abgestorbener Frucht nach 6 Stunden eine äusserst starke Reaktion. Mit dieser, je nach der stattgefundenen Degeneration der Epithelien grösser oder geringer werdenden Durchlässigkeit der Eihäute entkräftet *Kruckenberg* auch den Einwand, der gegen eine Transsudation angeführt wurde, dass der einverleibte Stoff nicht immer in gleicher Menge und in gleicher Concentration im Fruchtwasser wiedergefunden wurde.

Möglich ist es also immerhin, dass der Uebergang des Salicyls zum Teil wenigstens durch Transsudation aus den mütterlichen Gefässen in die Eihöhle stattfindet. Jedenfalls ist bis jetzt noch kein sicherer Beweis dagegen erbracht worden.

Wie gesagt, glaubte *Gusserow* und in letzter Zeit *Dührssen* durch die Versuche mit Benzoësäure sicher bewiesen zu haben, dass der Uebergang von Stoffen nur durch den Foetus stattfinde; dass dann derselbe die empfangenen Stoffe mit seinem Urin in die Eihöhle entleere. Die Einwände, die *Ahlfeld* gegen diese Ansicht vorbrachte, fanden eine Stütze durch die erwähnten Arbeiten von *Jaarsfeld* und *Stockvis* und

Torngreen, durch die die Voraussetzung, unter der *Gusserow* und vor allem *Dührssen* arbeiteten, mithin auch die gezogenen Schlüsse hinfällig wurden. Die Frage, aus welcher Quelle das Fruchtwasser stammt bei Früchten, die mit vollständigem Mangel an Nieren und Ureteren geboren wurden, lässt *Dührssen* unberücksichtigt. Ferner müsste, die Richtigkeit der *Dührssen*'schen Ansicht vorausgesetzt, der bis zur Geburt gereichte Stoff sich immer im Fruchtwasser finden, falls er im kindlichen Urin vorhanden war. Dies ist aber durchaus nicht immer der Fall, wie aus *Dührssen's* eignen Versuchen, sowie aus den meinigen hervorgeht. So Fall XII, wo 15 Tage lang Salicyl gegeben war; die letzte Dosis 9 Stunden vor dem Blasensprung. Trotzdem der kindliche Urin stark salicylhaltig war, zeigte das Fruchtwasser keine Reaktion. Andererseits fehlte im kindlichen Urin niemals die Reaktion, falls dieselbe im Fruchtwasser vorhanden war.

Es bliebe noch die Ansicht übrig, dass das Salicyl durch die Nabelschnur oder die Placenta in die Eihöhle diffundiere. Es sei mir gestattet, noch einmal die *Fehling*'sche Hypothese darüber zu erwähnen. Derselbe führt (l. c.) das Verhalten der Nabelschnur und die Fruchtwassermenge an. Aus seinen sorgfältig zusammengestellten Tabellen ergiebt sich, dass mit der Menge des Fruchtwassers auch die Häufigkeit der Nabelschnurumschlingungen um irgend einen Körperteil steigt. Es fragt sich dabei nur: ist die vermehrte Flüssigkeit Ursache einer Nabelschnurumschlingung oder ist umgekehrt letztere Ursache der Vermehrung des Fruchtwassers. Für die letzte Annahme giebt *Fehling* selbt ver-

schiedene Gründe an: durch die Länge, durch Umschlingung, durch Eigendrehung der Nabelschnur in Spiralen wächst der Reibungswiderstand, wächst der Druck und um so eher wird es zu einem Durchtritt von Flüssigkeit in das Fruchtwasser kommen. Dass jedenfalls ein reger Process in der Nabelschnur vor sich gehen muss, erhellt aus der Thatsache, dass die Nabelschnurgefässe keine ernährenden Gefässe haben. *Fehling* suchte seine Ansicht durch den oben angeführten Versuch zu stützen. Da bei den *Fehling*'schen Versuchen immer der Einwand gemacht werden kann, dass es sich um eine tote Nabelschnur handelt, habe ich diese Versuche nach dem Vorgange *Kruckenberg's* an der lebenden Nabelschnur gemacht. Die drei angeführten Fälle sind natürlich nur solche, bei denen der kindliche Urin sicher salicylhaltig war. Eine möglichst lange Nabelschnurschlinge wurde schnell mit Wasser abgespült und dann in einen Glascylinder gehängt, der mit einer auf 37 ° erwärmten physiologischen Kochsalzlösung angefüllt war. Das eine Mal collabierte die Nabelschnur nach 10 Minuten, die beiden anderen Male nach $7^1/_2$ und 5 Minuten. In keinem Falle aber liess sich Salicyl in der Lösung nachweisen. Bewiesen ist also der Uebergang von Stoffen aus der Nabelschnur selbst in das Fruchtwasser auf keine Weise.

Hat nun der Uebergang von Salicyl in das Fruchtwasser und den kindlichen Urin stattgefunden, so fragt es sich, was sind die weiteren Schicksale desselben. Die verschiedenen Forscher sahen bei ihren Versuchen, dass, setzte man mit der Darreichung des Stoffes mehrere Tage vor der Geburt aus, derselbe dann sowohl aus Fruchtwasser, als

aus dem kindlichen Urin verschwand. So fand *Haidlen* kein Jod mehr, wenn er mit der Verabreichung des Jodkaliums länger als 5 Tage aussetzte. In zwei Fällen gelang ihm noch der Nachweis von Jod, in denen er fünf, bezw. 3 Tage mit der Darreichung aufgehört hatte. Im ersten Fall fand er es nur im Fruchtwasser, im zweiten auch im kindlichen Urin. In meinen 3 Fällen setzte ich das erste Mal 20 Stunden vor der Geburt mit dem Salicyl aus; es fand sich noch Reaktion in beiden Flüssigkeiten. Die beiden anderen Male, wo 46 und 60 Stunden vor der Geburt ausgesetzt wurde, fand sich keine Reaktion mehr weder im Fruchtwasser noch im kindlichen Urin. Auch der zweite und dritte Urin ergaben keine Reaktion; ein sicheres Zeichen, dass kein Salicyl im kindlichen Organismus vorhanden war. *Gusserow* fand ferner, wenn er eine starke Strychninlösung in die Eihöhle bei Kaninchen spritzte, dass dreimal das Muttertier nach 20 Minuten von Krämpfen befallen wurde; sieben Mal waren nach 45 Minuten noch keine Vergiftungserscheinungen aufgetreten. Zu bemerken ist noch, dass in den ersten 3 Fällen die Foeten lebend gefunden wurden, in den weiteren Fällen, wo keine Krämpfe auftraten, aber tot. *Gusserow* schloss daraus, dass keine oder nur eine sehr geringe langsame Resorption des Fruchtwassers von den mütterlichen Gefässen aus stattfinde.

Auch *Dührssen* konstatierte das Verschwinden der Hippursäure, wenn er einige Tage mit der Benzoësäure aussetzte.

Nachdem ich mir die zahlreichen Experimente vor Augen geführt und das konstante Uebergehen

des Salicyls in das Fruchtwasser und den Urin des Kindes, ebenso wie das Verschwinden desselben aus beiden Flüssigkeiten an zahlreichen Fällen selbst untersucht habe, bin ich zu dem Schlusse gekommen, dass das Fruchtwasser am Ende der Schwangerschaft sowohl von der Mutter, als von dem Kinde geliefert wird.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor *Ahlfeld* für die gütige Ueberlassung des Materials und die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Otto Diehl.

Curriculum vitae.

Verfasser der Arbeit, *Otto Diehl*, Sohn des lutherischen Pfarrers *Friedrich Diehl* und der *Caroline Diehl*, geb. *Lampert*, wurde am 15. Mai 1864 zu *Dautphe* geboren. Seit Ostern 1876 besuchte er das Gymnasium zu Marburg, wo er auch Ostern 83 seine Maturitätsprüfung bestand. Er besuchte dann die Universitäten Freiburg, Marburg, München, Marburg, wo er auch, nachdem er im Mai 85 sein Tentamen physicum gemacht hatte, im April 88 sein medizinisches Staatsexamen beendigte. Er trat dann als Assistent in der gynaekologischen Klinik zu Marburg ein, in welcher Stellung er bis April 90 blieb. Nachdem er dann das Examen rigorosum gemacht hatte, war er bis jetzt in Katzenelnbogen als praktischer Arzt thätig.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Curse folgender Herren: *Ahlfeld, Bauer, Frerichs, Gasser, Greeff, v. Heusinger, Kramer, Külz, Lahs, Lieberkühn, Mannkopff, Marchand, Melde, Meyer, v. Nussbaum, W. Roser, C. Roser, Rubner, Schmidt-Rimpler, Strahl, Stinzing, Strosser, Wigand, Wiedersheim, Zincke, v. Ziemssen.*